

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets : Non classée	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/28008 (43) Date de publication internationale: 19 septembre 1996 (19.09.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00811 (22) Date de dépôt international: 30 mai 1996 (30.05.96) (30) Données relatives à la priorité: 96/03402 19 mars 1996 (19.03.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GUERLAIN S.A. [FR/FR]; 68, avenue des Champs-Élysées, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HEUSELE, Catherine [FR/FR]; 20, avenue Beethoven, F-91470 Limours (FR). LE BLAY, Jacques [FR/FR]; 19 bis, rue Jules-Vallain, F-28300 Leves (FR). (74) Mandataires: KEIB, Gérard etc.; Brevets Rodhain & Porte, 3, rue Moncey, F-75009 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avant l'expiration du délai mentionné à l'article 21.2)a), sur requête du déposant.</i> <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i> <i>Sans classification; titre et abrégé non vérifiés par l'administration chargée de la recherche internationale.</i>
(54) Title: NOVEL COSMETIC OR DERMATOLOGICAL COMPOSITIONS		
(54) Titre: NOUVELLES COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMATOLOGIQUES		
(57) Abstract		
<p>Novel compositions for controlling skin ageing and/or increasing skin elasticity are disclosed. The compositions include two active principles of which one affects the formation of Amadori products while the other inhibits elastase activity. Said novel compositions are particularly suitable for cosmetic or dermatological use.</p>		
(57) Abrégé		
<p>L'invention se rapporte à de nouvelles compositions destinées à lutter contre le vieillissement de la peau et/ou à augmenter l'élasticité de la peau qui comprennent deux principes actifs, l'un agissant au niveau de la formation de produits d'Amadori, l'autre inhibant l'activité des élastases. Les nouvelles compositions de l'invention sont plus particulièrement destinées à un usage cosmétique ou dermatologique.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

NOUVELLES COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMATOLOGIQUES

L'invention se rapporte à une nouvelle composition cosmétique ou dermatologique destinée à lutter contre le vieillissement de la peau et/ou à augmenter l'élasticité de la peau.

5 Le vieillissement de la peau est un phénomène complexe, faisant intervenir de nombreuses réactions plus ou moins lentes et qui conduisent à une diminution de l'élasticité cutanée et à l'apparition de rides.

Ces modifications des propriétés biomécaniques sont principalement dues à l'évolution de deux des principales macromolécules du derme, le collagène et l'élastine.

10 Il est en effet connu que le collagène se renouvelle moins vite au cours du vieillissement et que le remplacement des fibres vieilles devient plus difficile, en raison notamment de l'apparition de liaisons croisées internes formant des ponts entre les fibres de collagène.

15 Ces liaisons dont le nombre augmente avec l'âge participent au raidissement et à la rigidification des tissus qui sont des phénomènes caractéristiques d'un tissu vieillissant.

Il a été également montré que ces liaisons de pontage proviennent notamment d'une fixation du glucose sur le collagène, en particulier sur les résidus lysine et hydroxylysine de ce dernier (réf. 1).

20 Cette fixation non enzymatique du glucose est connue sous le nom de glycation et a été mise en évidence depuis longtemps, notamment par les travaux de Maillard. Depuis, la fixation d'autres sucres, comme le fructose ou le ribose, a été également montrée.

25 La fixation du glucose sur les protéines met en jeu une série de réactions parmi lesquelles la formation de bases de Schiff instables qui se réarrangent en des produits plus stables, connus sous le nom de produits d'Amadori. Au cours du temps, ces produits d'Amadori peuvent alors réagir avec une variété de molécules, pour donner finalement après réarrangement des structures irréversibles.

Dans le cas du glucose, des expériences ont montré que l'un des produits irréversibles finalement formés est le [2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazole].

Ce produit est brun jaunâtre et fluorescent.

5 Dans le cas du glucose, une corrélation a pu être établie entre l'augmentation du taux de glycation et l'augmentation de la résistance à la traction du collagène (réf. 2) ainsi qu'une diminution de sa solubilité (réf. 3), établissant le rôle néfaste de ces produits de glycation dans les propriétés mécaniques du collagène.

10 Il est connu d'autre part que la fixation du glucose sur les protéines entraîne, en présence d'oxygène, la formation de radicaux libres (réf. 4). Les effets destructeurs des radicaux libres sur les différents constituants de la peau sont bien connus : peroxydation des lipides, coupure des protéines et des glycosaminoglycannes, pontage entre résidus tyrosine et protéines, etc. Du fait de
15 ces dégradations, l'apparition de radicaux libres constitue également un facteur de vieillissement du tissu cutané.

Enfin, si la glycation du collagène se déroule en milieu oxydant, d'autres types de pontages sont également formés. Par exemple, la fructolysine est elle-même dégradée en N-(carboxyméthyl) lysine ou est transformée, après
20 réaction avec un résidu arginine, pour donner finalement la pentosidine.

Ces pontages résultant d'une glycoxydation des protéines augmentent également avec l'âge chez l'homme (réf. 5).

Il a été alors proposé d'utiliser des substances empêchant les produits d'Amadori de se réarranger au cours du temps en produits irréversibles. Il a été
25 montré en particulier que l'aminoguanidine diminue la réticulation des protéines contenues dans les parois artérielles de sujets diabétiques. L'aminoguanidine agit en bloquant la transformation des produits d'Amadori résultant du réarrangement du glucose et d'une protéine en [2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazole] (réf. 6).

En outre, il est connu depuis longtemps que les élastases sont les enzymes responsables de la dégradation de l'élastine par hydrolyse (réf. 7) et que par conséquent les élastases contribuent également à la dégradation des propriétés élastiques de la peau.

5 Deux types d'élastases peuvent être rencontrées dans la peau. Tout d'abord, l'élastase leucocytaire est libérée par les polymorphonucléaires suite à l'exposition de la peau à une tension ou un stress, notamment un rayonnement ultraviolet, une pollution, une infection, etc. (réf. 8). D'autre part des élastases appartenant à la classe de métalloprotéases sont synthétisées par les fibroblastes
10 du derme et ce de façon croissante avec l'âge (réf. 9).

Le pontage du collagène par glycation et la rigidification des fibres qui en résulte d'une part, la destruction des fibres d'élastine sous l'effet des élastases d'autre part, sont deux phénomènes dont la conjugaison provoque une perte d'élasticité du derme qui conduit à la formation de rides et de ridules. Il importe
15 donc d'agir simultanément sur les deux phénomènes pour restaurer une élasticité cutanée convenable et combattre l'apparition des rides.

Bien que l'utilisation de composés tels que l'aminoguanidine montre déjà une action anti-glycation, les Inventeurs de la présente demande de brevet ont cherché à améliorer les résultats obtenus.

20 Le but principal de la présente invention est donc de fournir une nouvelle composition cosmétique ou dermatologique à action conjuguée anti-glycation et anti-élastase améliorées et permettant d'éviter la formation de radicaux libres.

Un autre but de la présente invention concerne l'utilisation de
25 composés anti-glycation et de composés anti-élastase en vue de la préparation d'une composition cosmétique.

La composition selon la présente invention, en vue de lutter contre le vieillissement et/ou d'augmenter l'élasticité de la peau, se caractérise en ce qu'elle comprend un premier principe actif choisi parmi les composés naturels ou
30 synthétiques capables d'inhiber la formation de produits d'Amadori par réaction

non enzymatique de sucres, notamment de glucose, avec le collagène de la peau, ledit premier principe actif étant constitué d'un composé unique ou d'un mélange de plusieurs composés; et en ce qu'elle comprend un second principe actif choisi parmi les composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber l'activité des
5 élastases de la peau, ledit second principe actif étant constitué d'un composé unique ou d'un mélange de plusieurs composés.

La présente invention résulte de la découverte surprenante que certains produits peuvent bloquer la glycation des protéines à un stade antérieur à celui de la formation de produits d'Amadori.

10 De cette façon, le mécanisme de la dégradation du collagène par glycation, peut être bloqué de façon encore plus précoce qu'auparavant et permet ainsi d'obtenir de meilleurs résultats sur l'élasticité de la peau.

Selon l'invention, le premier principe actif est choisi notamment parmi les acides aminés, de préférence basiques, notamment la lysine, l'arginine,
15 l'histidine; les peptides, de préférence ceux contenant un ou plusieurs acides aminés basiques; l'allantoïne; la vitamine E; la vitamine B₁; la vitamine B₆; la thiourée; le dithiothréitol; les dérivés du silicium organique et/ou les dérivés de ces produits.

Selon une forme de réalisation préférée de la présente invention, les
20 dérivés d'acides aminés comprennent notamment le pyrrolidone carboxylate de lysine, le pyrrolidone carboxylate d'arginine, l'aspartate d'arginine.

Selon l'invention, le second principe actif est choisi parmi les composés capables de bloquer l'action de l'élastase leucocytaire et/ou des élastases synthétisées par les fibroblastes. Il est choisi notamment parmi les extraits
25 végétaux riches en tanins, en anthocyanosides, les oligomères procyanidoliques, l'extrait de soja, notamment les extraits protéiques de soja, l' α -1-anti-trypsin, les extraits d'algues, notamment les hydrolysats de protéines d'algue verte et les extraits de micro algues, les polysaccharides, notamment les polysaccharides sulfatés, les céramides.

Selon l'invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition, d'environ 0,01 % à environ 50 % en poids dudit premier principe actif, de préférence d'environ 0,1 % à environ 10 % en poids, de façon plus préférée d'environ 0,2 % à environ 5 % en poids et
5 d'environ 0,01 % à environ 50 % en poids dudit second principe actif, de préférence d'environ 0,1 % à environ 10 % en poids, de façon plus préférée d'environ 0,5 % à environ 5 % en poids.

Selon une forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique
10 activateur de la synthèse du collagène, notamment un extrait de *Centella asiatica*, de l'acide ascorbique, des peptides, des β -glucanes ou des extraits d'algues ou d'avoine en contenant, ou les dérivés de ces produits.

Avantageusement, la concentration en composé activateur de la synthèse du collagène varie d'environ 0,01% à environ 10 % en poids, de
15 préférence d'environ 0,05% à environ 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique capable d'empêcher la production de radicaux libres, améliorant ainsi les
20 propriétés inhibitrices de la formation de radicaux libres du premier principe actif. On citera à titre illustratif de composés capables d'empêcher la formation de radicaux libres utilisables dans le cadre de la présente demande de brevet la vitamine E ou ses esters, la vitamine C, les extraits de plantes riches en flavonoïdes ou polyphénols, telles que le Ginkgo biloba, le thé vert, le chardon-
25 marie, etc., l'acide caféique, l'acide férulique, le glutathion, les enzymes telles que la superoxyde dismutase, la glutathion reductase et la glutathion peroxydase, les sels de zinc, le mannitol ou un dérivé de ces produits.

Avantageusement, la concentration en composé inhibant la production de radicaux libres varie d'environ 0,01 % à environ 20% en poids, de préférence

d'environ 0,1 % à environ 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique hydratant, notamment les polyols, un constituant du facteur d'hydratation naturel (Natural Moisturing Factor ou NMF) tel que l'urée, un acide aminé, un extrait de miel, de l'acide hyaluronique, un mucopolysaccharide, l'un des constituants du ciment intercellulaire tel que les ceramides, les acides gras, le cholestérol, etc., des phospholipides ou un dérivé de ces produits.

Avantageusement, la concentration en composé hydratant varie d'environ 0,1 % à environ 30 % en poids, de préférence d'environ 0,5 % à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend également un ou plusieurs agents conservateurs, filtres solaires, excipients, agents stabilisants et/ou parfums tels que ceux conventionnellement utilisés dans l'industrie des cosmétiques.

Selon une forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 10 % de pyrrolidone carboxylate de lysine;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait de soja possédant une activité anti-élastase ;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un mélange de plantes à activité anti-élastase.

Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 10 % d'aspartate d'arginine;
- d'environ 0,01 % à environ 2 % d'oligomères procyanidoliques.

Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 5 % de L-histidine;
- 5 - d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait de soja à activité anti-élastase;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait d'algues à effet anti-élastase.

10 Selon une autre forme de réalisation préférée de la présente invention, la composition comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 5 % de pyrrolidone carboxylate de L-lysine;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'aspartate d'arginine;
- 15 - d'environ 0,1 % à environ 10 % d'un extrait de soja à effet anti-élastase.

Les compositions selon l'invention sont particulièrement bien adaptées pour un usage cosmétique ou dermatologique. A ce titre, elles peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques habituellement utilisées pour ces produits, à savoir notamment solution aqueuse, alcoolique ou hydroalcoolique, émulsion eau-dans-huile ou huile-dans-eau, composition sous forme d'aérosol, poudre, microgranulé, dispersion, lotion, pommade. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Les compositions selon l'invention constituent notamment des compositions de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains ou pour le corps, par exemple crème de jour, crème de nuit, crème démaquillante, sérum anti-âge, lait corporel, lait de démaquillage, lait après-soleil, lait de nettoyage, crème ou huile solaire, gel pour le visage ou pour le corps, produit anti-rides régénérant, composition de maquillage, composition auto-bronzante, composition pour le bain.

Les compositions selon l'invention peuvent en outre consister en des préparations solides telles que savons ou pains de nettoyage.

Elles peuvent également être utilisées dans diverses compositions pour les cheveux, notamment des shampooings, des lotions de mise en plis, des lotions
5 traitantes, des crèmes ou gels coiffants, des compositions de teintures, des lotions ou gels antichute.

Des avantages et caractéristiques supplémentaires de la présente invention apparaîtront encore à la lumière de la description plus détaillée qui suit de modes de réalisation particuliers de l'invention, donnés à titre illustratif et non
10 limitatif.

Exemple 1.

Préparation d'une crème pour le visage

Une composition comprenant les ingrédients suivants (en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition) est préparée comme décrit
15 ci-dessous.

	<u>Ingrédients</u>	<u>Teneur (%)</u>
	Phase 1	
	Mélange d'esters et d'huiles	30,4
	Acide stéarique	3,1
20	Gamma orizanol	1
	Silicone volatile	0,8
	Esters de vitamine E	1,5
	Anti-oxydants	0,03
	Phase 2	
25	Glycol	2,5
	Tensioactif anionique	0,15
	Carbomer	0,35
	Eau purifiée	41,99
	Triéthanolamine	1,4
30	Lactate de sodium à 60 %	0,43

Phase 3

	Acide hyaluronique	0,125
	Extraits de plantes (vigne rouge, hamamelis, millepertuis)	1
5	Extrait de prêle	1,5
	Eau	10

Phase 4

	Extrait purifié de protéines de soja	1
	Palmitate de Vitamine A	0,2
10	Peptides de lysine	0,625
	PCA lysine	1
	Parfum	0,35
	Conservateurs	0,55

Préparation :

15 Après mélange des différents constituants qui la compose, la phase 1 est chauffée à 80°C sous agitation dans un fondoir.

 Le Carbomer contenu dans la phase 2 est dispersé dans l'eau à 90°C sous agitation puis est versé dans un mélangeur où il est neutralisé par la triéthanolamine. Les autres constituants de la phase 2 sont alors ajoutés et le
20 mélange est porté sous agitation à 80°C.

 La phase 1 est versée sur la phase 2 dans le mélangeur sous forte agitation puis le mélange est refroidi sous agitation. Les différents constituants de la phase 3 sont mélangés puis la phase 3 ainsi obtenue, préalablement homogénéisée, est ajoutée à 60°C. Enfin, la phase 4 est préparée par mélange de
25 ses constituants puis est introduite dans le mélangeur à 40°C. L'agitation est stoppée quand la température du produit atteint 25°C.

Exemple 2.Préparation d'une crème pour la nuit.

Une composition comprenant les ingrédients suivants (en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition) est préparée comme décrit ci-dessous.

	<u>Ingrédients</u>	<u>Teneur (%)</u>
5	Phase 1	
	Mélange d'esters et d'huiles	32
	Tensioactifs non ioniques	4
	Gamma orizanol	1
	Extrait sec de Centella asiatica	0,15
10	Esters de vitamine E	0,7
	Phase 2	
	Glycols	5
	Carbomer	0,4
	Gomme xanthane	0,1
15	Eau purifiée	37,995
	TRIS	0,5
	Poudre de Nylon	0,5
	EDTA	0,1
	Perfluoroéthers	0,3
20	Phase 3	
	Acide hyaluronique	0,125
	Eau purifiée	10
	Phase 4	
	Extrait purifié de protéines de soja	1
25	Extrait de levure	0,1
	Palmitate de Vitamine A	0,1
	Vitamine C encapsulée	3
	Aspartate d'arginine	0,4
	PCA lysine	1,1
30	Parfum	0,5

Colorants	0,08
Conservateurs	0,85

Préparation :

5 Après mélange des différents constituants qui la compose, la phase 1 est chauffée à 80°C sous agitation dans un fondoir.

Les gélifiants contenus dans la phase 2 sont dispersés dans l'eau à 90°C sous agitation puis le gel formé est versé dans un mélangeur. Les autres constituants de la phase 2 sont ajoutés et le mélange est porté sous agitation à 80°C.

10 La phase 1 est versée sur la phase 2 dans le mélangeur sous forte agitation puis le mélange est refroidi sous agitation. La phase 3 préalablement préparée et homogénéisée est ajoutée à 60°C. Enfin, la phase 4 est préparée par mélange de ses constituants puis est introduite dans le mélangeur à 40°C. L'agitation est stoppée quand la température du produit atteint 25°C.

15

Exemple 3.**Préparation d'une crème pour le visage.**

Une composition comprenant les ingrédients suivants (en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition) est préparée comme décrit ci-dessous.

20

Ingrédients**Teneur (%)****Phase 1**

Mélange d'esters et d'huiles	34,9
------------------------------	------

Tensioactif nonionique	1
------------------------	---

Acide stéarique	3,1
-----------------	-----

25

Gamma orizanol	0,5
----------------	-----

Silicone volatil	0,8
------------------	-----

Esters de vitamine E	1,2
----------------------	-----

Anti-oxydants	0,01
---------------	------

Phase 2

30

Glycol	2,5
--------	-----

	Tensioactif anionique	0,15
	Carbomer	0,6
	Eau purifiée	38,065
	Triéthanolamine	2,6
5	Acide lactique	0,55
	Phase 3	
	Acide hyaluronique (sel de sodium)	0,125
	Extraits de plantes (vigne rouge, hamamelis, millepertuis)	1
10	Extrait de prêle	0,6
	Eau purifiée	10
	Phase 4	
	Extrait purifié de protéines de soja	1
	Palmitate de Vitamine A	0,15
15	Parfum	0,5
	Conservateurs	0,65

Le mode de préparation est identique à celui décrit dans l'exemple 1.

Résultats expérimentaux.

a) Mise en évidence de l'action anti-glycation.

20 Dans cette expérience, la fixation du glucose sur le collagène et la
sérum albumine bovine est étudiée.

25 Pour ce faire, 0,25 mg/ml de collagène ou 0,25 mg/ml de sérum
albumine bovine sont mis à incuber pendant 0, 4 et 10 jours, avec des quantités de
glucose radioactif de 0, 5, 50 et 200 mM à 37°C dans un volume total de 4 ml de
tampon phosphate 50 mM pH 7,4, dans des tubes stériles bouchés. A l'issue de la
période d'incubation, les bases de Schiff obtenues par réaction entre le glucose et
les résidus aminés du collagène ou de la sérum albumine bovine sont réduites par
addition de 1 ml d'une solution à 2mM de borohydrure de sodium tritié.

Le mélange réactionnel obtenu est ensuite dialysé à 4°C pendant 48 heures contre l'eau distillée, pour éliminer le glucose et le NaBH₄ non fixés sur les protéines.

5 La radioactivité liée aux protéines après dialyse est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

La même expérience est menée en parallèle en ajoutant au collagène ou à la sérum albumine bovine de départ 200 mM de chlorhydrate de L-lysine.

10 Les tableaux I et II figurant en annexe de la présente demande de brevet illustrent les résultats. Il apparaît du tableau I que la fixation du glucose seul sur la sérum albumine augmente au cours du temps, passant d'une valeur de radioactivité mesurée de 4920 cpm à t₀ à une valeur de 11350 cpm après 10 jours.

L'addition de chlorhydrate de lysine empêche la fixation du glucose, la radioactivité mesurée passant d'une valeur de 4320 cpm à t₀ à une valeur de 4515 cpm après 10 jours.

15 Les résultats sont identiques dans le tableau II qui montre que l'addition de chlorhydrate de lysine empêche la fixation du glucose sur le collagène.

20 Les résultats obtenus montrent donc que, dans les tubes ne contenant pas de L-lysine, le glucose se fixe sur le collagène ou sur la sérum albumine bovine alors que dans les tubes où de la L-lysine a été ajoutée aux protéines, la fixation du glucose sur le collagène ou sur la sérum albumine bovine est complètement inhibée.

b) Effets des compositions de l'invention sur le vieillissement et l'élasticité de la peau.

25 L'effet de la composition 1 sur le vieillissement de la peau a été étudié. Dans ce test, les caractéristiques viscoélastiques de la peau ont été mesurées.

Les propriétés biomécaniques de la peau sont évaluées en utilisant un appareil de mesure Dermal Torque Meter, (société Diastron, Grande-Bretagne). Cet appareil comporte une sonde qui permet d'exercer une torsion sur la peau avec
30 un torque constant, l'angle formé étant mesuré en fonction du temps.

L'enregistrement est également réalisé après relâchement de la contrainte.

La composition 1 est appliquée sur l'avant-bras de 20 volontaires, l'autre avant-bras servant de témoin. La dose de produit appliquée sur la peau correspond à la dose normale d'utilisation et est comprise entre 1 et 2 mg/cm².

Les mesures sont effectuées avant application de la composition et après 15 jours, 30 jours et 45 jours de traitement quotidien.

Les propriétés biomécaniques sont évaluées 12 à 15 heures après application de la composition.

Le comportement viscoélastique de la peau peut être déterminé au moyen des caractéristiques suivantes.

U_E : Déviation angulaire instantanée (à 0,05 seconde) correspondant à l'extensibilité élastique de la peau soumise à un torque constant de 11 mNm.

U_V : Extensibilité viscoélastique de la peau correspondant à la déformation plastique de la peau entre 0,05 et 30 secondes.

U_F : Extensibilité totale de la peau intégrant l'extensibilité élastique (U_E) et l'extensibilité viscoélastique (U_V). Cette valeur d'extensibilité totale est mesurée 30 secondes après le début de l'application d'un torque de 11 mNm.

U_R : Rétablissement élastique immédiat après arrêt de la torsion appliquée sur la peau.

Les résultats, exprimés par rapport au temps et au témoin, sont donnés dans les tableaux III à V figurant en annexe de la présente demande de brevet.

En se référant au tableau III, il apparaît que l'extensibilité élastique (U_E) de la peau est sensiblement améliorée au cours du traitement, atteignant une augmentation de + 41,3 % au bout de 45 jours.

En se référant maintenant au tableau IV, il apparaît que le rapport U_V/U_E diminue, signifiant que la fermeté cutanée lors de l'application de la contrainte est également améliorée, diminuant jusqu'à une valeur de - 24,2 % au bout de 45 jours.

En se référant enfin au tableau V, il apparaît que la composition 1 améliore également la fermeté cutanée après arrêt de la contrainte, le rapport U_R/U_F augmentant de 12,4 % au bout de 45 jours.

5 L'utilisation quotidienne de la composition 1 permet donc d'améliorer de façon importante les propriétés viscoélastiques de la peau : la peau est raffermie tout en restant souple et hydratée.

A titre de comparaison, la composition 3 est testée dans les mêmes conditions que la composition 1, après 15 jours et 30 jours de traitement.

10 Les résultats expérimentaux sont illustrés dans les tableaux VI, VII et VIII figurant en annexe de la présente demande de brevet.

Le tableau VI montre clairement une diminution de l'extensibilité élastique de la peau tout au long du traitement.

15 Le tableau VII met en évidence que la peau ne devient pas plus ferme au cours du traitement et que simplement un ralentissement de la diminution de la fermeté de la peau peut être observée.

Le tableau VIII montre également que la peau ne devient pas plus ferme, les valeurs mesurées au bout de 15 jours et de 30 jours étant très proches l'une de l'autre.

20 Il apparaît donc que la composition 3, qui ne contient pas de principe anti-glycation, ne produit qu'un effet négligeable sur l'élasticité et la fermeté de la peau, en comparaison avec les résultats obtenus avec la composition 1.

c) Effet anti-rides des compositions de l'invention.

L'effet anti-rides de la composition 2 a été étudié de la façon suivante.

25 20 volontaires âgés de 40 à 55 ans ont appliqué la composition 2 sur le visage pendant quatre semaines, une patte d'oie non traitée servant de témoin.

Des empreintes en silicone des pattes d'oie sont prises avant et après traitement, puis sont observées au microscope confocal.

30 Les densités du microrelief de surface de la peau (0-54 μm), des rides moyennes (56-110 μm) et des rides profondes (112-400 μm) sont mesurées sur chaque empreinte.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation par rapport à t0 (avant traitement) et par rapport à la zone témoin non traitée.

Les résultats (moyenne sur 20 sujets) ont été les suivants :

- 5 - Augmentation du microrelief : 6 %;
- Diminution des rides moyennes : 6 %;
- Diminution des rides profondes : 59 %.

L'augmentation du microrelief constitue un résultat positif témoignant généralement d'une amélioration du niveau d'hydratation de la peau.

10 Il va de soi que la présente invention ne se limite pas aux formes de réalisation préférées qui viennent d'être décrites dans ce qui précède, mais en embrasse au contraire toutes les variantes.

L'homme du métier pourra en effet apporter des modifications à la présente invention, sans pour autant sortir du cadre de ses éléments caractéristiques, tels que définis dans les revendications qui suivent.

Références bibliographiques.

1. Biochem. Biophys. Res. Commun, 48, 1972, p 76-84
- 5 2. Biochem. Biophys. Acta, 677, 1981, p 313-317
3. Biochem. Journal, 225, 1985, p 745-752
4. Diabète et Métabolisme, 14, 1988, p 25-30
- 10 5. J. Clin. Invest., 91, 1993, p 2463-2469
6. Science, 232, 1986, p 1629-1632
- 15 7. Biochim. Biophys. Acta, 77, p 1963, 676
8. J. Invest. Dermatol., 99, 1992, p 306-309
9. J. Invest. Dermatol., 91, 1988, p 472-477

Annexe.Tableau I.Radioactivité fixée à la sérum albumine (cpm).

Glucose	Lysine, HCl	T0	4 jours	10 jours
200 mM	0	4920 \pm 430	9875 \pm 430	11350 \pm 540
200 mM	200 mM	4320 \pm 130	4770 \pm 200	4515 \pm 250

Tableau II.Radioactivité fixée au collagène (cpm).

Glucose	Lysine, HCl	T0	4 jours	10 jours
200 mM	0	2015 \pm 85	3440 \pm 350	3880 \pm 270
200 mM	200 mM	1910 \pm 165	1770 \pm 55	1520 \pm 190

Tableau III.

Temps	U _E (moyenne sur 20 personnes)
15	+ 23,7 %
30	+ 30,0 %
45	+ 41,3 %

Annexe (suite).Tableau IV.

Temps	U_V/U_E (moyenne sur 20 personnes)
15	- 12,6 %
30	- 20,9 %
45	- 24,2 %

Tableau V.

Temps	U_R/U_F (moyenne sur 20 personnes)
15	+ 13,2 %
30	+ 20,0 %
45	+ 12,4 %

Annexe (suite et fin).Tableau VI

Temps	U_E (moyenne sur 20 personnes)
15	- 12,7 %
30	- 5,4 %

Tableau VII.

Temps	U_V/U_E (moyenne sur 20 personnes)
15	+ 9,8 %
30	+ 5,0 %

Tableau VIII.

Temps	U_R/U_F (moyenne sur 20 personnes)
15	+ 3,1 %
30	+ 2,0 %

Revendications.

1. Composition cosmétique ou dermatologique, en vue de ralentir le vieillissement de la peau et/ou d'augmenter l'élasticité de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend un premier principe actif choisi parmi les composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber la formation de produits d'Amadori par réaction non enzymatique de sucres, notamment de glucose, avec le collagène de la peau, ledit premier principe actif étant constitué d'un composé unique ou d'un mélange de plusieurs composés; et en ce qu'elle comprend un second principe actif choisi parmi les composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber l'activité des élastases de la peau, ledit second principe actif étant constitué d'un composé unique ou d'un mélange de plusieurs composés.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit premier principe actif est choisi notamment parmi les acides aminés, de préférence basiques, les peptides, de préférence ceux contenant un ou plusieurs acides aminés basiques, l'allantoïne, la vitamine E, la vitamine B₁, la vitamine B₆, la thiourée, le dithiothréitol, les dérivés du silicium organique et/ou les dérivés de ces produits.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les acides aminés comprennent notamment la lysine, l'arginine, l'histidine.
4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les dérivés d'acides aminés comprennent notamment le pyrrolidone carboxylate de lysine, le pyrrolidone carboxylate d'arginine, l'aspartate d'arginine.
5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit second principe actif est choisi parmi les composés capables de bloquer

l'action de l'élastase leucocytaire et/ou des élastases synthétisées par les fibroblastes.

5 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit second principe actif est choisi notamment parmi les extraits végétaux riches en tanins, en anthocyanosides, les oligomères procyanidoliques, l'extrait de soja, l' α -1-anti-trypsine, les extraits d'algues, les polysaccharides, notamment les polysaccharides sulfatés, les céramides.

10 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique activateur de la synthèse du collagène, notamment un extrait de *Centella asiatica*, de l'acide ascorbique, des peptides, des β glucanes ou des extraits d'algues ou d'avoine en contenant ou les dérivés de ces produits.

15 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique capable d'inhiber la production de radicaux libres, notamment la vitamine E ou ses esters, la vitamine C, les extraits de plantes riches en
20 flavonoïdes ou polyphénols, telles que le Ginkgo biloba, le thé vert, le chardon-marie, l'acide caféique, l'acide férulique, le glutathion, les enzymes telles que la superoxyde dismutase, la glutathion reductase et la glutathion peroxydase, les sels de zinc, le mannitol ou un dérivé de ces produits.

25 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus au moins un composé naturel ou synthétique hydratant, notamment les polyols, un constituant du NMF tel que l'urée, un acide aminé, un extrait de miel, de l'acide hyaluronique, un mucopolysaccharide, un des constituants du ciment intercellulaire tel que les

ceramides, les acides gras, le cholestérol, les phospholipides ou un dérivé de ces produits.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus un ou plusieurs agents conservateurs, filtres solaires, excipients, agents stabilisants et/ou parfums.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,01 % à environ 50 % en poids dudit premier principe actif, de préférence d'environ 0,1 % à environ 10 % en poids, de façon plus préférée d'environ 0,2 % à environ 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,01 % à environ 50 % en poids dudit second principe actif, de préférence d'environ 0,1 % à environ 10 % en poids, de façon plus préférée d'environ 0,5 % à environ 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,01 % à environ 10 % en poids, de préférence d'environ 0,05 % à environ 5 % en poids de composé activateur de la synthèse du collagène par rapport au poids total de la composition.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,01 % à environ 20 % en poids, de préférence d'environ 0,1 % à environ 5 % en poids du composé inhibant la production de radicaux libres par rapport au poids total de la composition.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 0,1 % à environ 30 % en poids, de préférence d'environ 0,5 % à environ 10 % de composé hydratant par rapport au poids total de la composition.

5

16. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 10 % de pyrrolidone carboxylate de lysine;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait de soja possédant une activité anti-élastase ;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un mélange de plantes à activité anti-élastase.

15

17. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 10 % d'aspartate d'arginine;
- d'environ 0,01 % à environ 2% d'oligomères procyanidoliques.

20

18. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- d'environ 0,1 % à environ 5 % de L-histidine;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait de soja à activité anti-élastase;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'un extrait d'algues à effet anti-élastase.

30

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition :

- 5 - d'environ 0,1 % à environ 5 % de pyrrolidone carboxylate de L-lysine;
- d'environ 0,1 % à environ 5 % d'aspartate d'arginine;
- d'environ 0,1 % à environ 10 % d'un extrait de soja à effet anti-élastase.

10 20. Utilisation d'un ou plusieurs composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber la formation de produits d'Amadori par réaction non enzymatique de sucres, notamment de glucose, avec le collagène de la peau et d'un ou plusieurs composés naturels ou synthétiques capables d'inhiber l'activité des élastases de la peau, en tant que principes actifs pour la préparation d'une
15 composition cosmétique destinée à lutter contre le vieillissement de la peau et/ou à augmenter l'élasticité de la peau.

21. Utilisation selon la revendication 20, dans laquelle lesdits composés sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 10.

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁶: A61K 7/48	A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/28008 (43) Date de publication internationale: 19 septembre 1996 (19.09.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00811 (22) Date de dépôt international: 30 mai 1996 (30.05.96) (30) Données relatives à la priorité: 96/03402 19 mars 1996 (19.03.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GUERLAIN S.A. [FR/FR]; 68, avenue des Champs-Élysées, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HEUSELE, Catherine [FR/FR]; 20, avenue Beethoven, F-91470 Limours (FR). LE BLAY, Jacques [FR/FR]; 19 bis, rue Jules-Vallain, F-28300 Leves (FR). (74) Mandataires: KEIB, Gérard etc.; Brevets Rodhain & Porte, 3, rue Moncey, F-75009 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i> <i>Avant l'expiration du délai mentionné à l'article 21.2)a), sur requête du déposant.</i> (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 13 mars 1997 (13.03.97)
(54) Title: COSMETIC OR DERMATOLOGICAL COMPOSITIONS TO COMBAT SKIN AGEING (54) Titre: COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMATOLOGIQUES POUR LUTTER CONTRE LE VIEILLISSEMENT DE LA PEAU (57) Abstract <p>Novel compositions for controlling skin ageing and/or increasing skin elasticity are disclosed. The compositions include two active principles of which one affects the formation of Amadori products while the other inhibits elastase activity. Said novel compositions are particularly suitable for cosmetic or dermatological use.</p> (57) Abrégé <p>L'invention se rapporte à de nouvelles compositions destinées à lutter contre le vieillissement de la peau et/ou à augmenter l'élasticité de la peau qui comprennent deux principes actifs, l'un agissant au niveau de la formation de produits d'Amadori, l'autre inhibant l'activité des élastases. Les nouvelles compositions de l'invention sont plus particulièrement destinées à un usage cosmétique ou dermatologique.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 666 226 (THOREL JEAN NOEL) 6 March 1992 see page 4, line 35-39 see page 5, line 1-20 see examples 1,3,4 ---	1,2,5,6, 8-12,14, 15,20,21
X	EP,A,0 661 037 (OREAL) 5 July 1995 see claims 1,16; example 1 ---	1,2,5,6, 10,12, 20,21
X	FR,A,2 710 839 (ROCHER LABO BIOLOG VEGETALE YV) 14 April 1995 see page 1-3, line 1-18 see claims 1-7; examples 1-3 ---	1,2,5-7, 10-13, 20,21
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 1997

Date of mailing of the international search report

06.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Sierra Gonzalez, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00811

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 511 118 (OREAL) 28 October 1992 see the whole document ---	1-21
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 22, 31 May 1982 Columbus, Ohio, US; abstract no. 187088. "SHAMPOOS CONTAINING AMINO ACID SALTS" XP002023152 see abstract & JP,A,56 155 298 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1 December 1981 ---	1-21
A	WO,A,93 16087 (TORF ESTABLISHMENT) 19 August 1993 see the whole document ---	1-21
A	FR,A,2 635 777 (ASAI GERMANIUM RES INST) 2 March 1990 see the whole document -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR96/00811

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1-21**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Many compositions are characterized by their inhibiting the formation of Amadori products and the activity of skin elastases. As claim 1 is very broad, the search has been carried out based on the examples.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2666226	06-03-92	NONE	
EP-A-0661037	05-07-95	FR-A- 2714599	07-07-95
		AT-T- 140611	15-08-96
		BR-A- 9405486	19-09-95
		CA-A- 2138876	01-07-95
		DE-D- 69400337	29-08-96
		DE-T- 69400337	12-12-96
		ES-T- 2092386	16-11-96
		HU-A- 71727	29-01-96
		JP-A- 7309740	28-11-95
		PL-A- 306584	10-07-95
FR-A-2710839	14-04-95	ES-A- 2072230	01-07-95
		GB-A- 2284154	31-05-95
EP-A-0511118	28-10-92	FR-A- 2675692	30-10-92
		AT-T- 119028	15-03-95
		AU-A- 1507692	29-10-92
		CA-A- 2066924	25-10-92
		DE-D- 69201510	06-04-95
		DE-T- 69201510	13-07-95
		ES-T- 2069970	16-05-95
		JP-A- 5271048	19-10-93
		US-A- 5352695	04-10-94
WO-A-9316087	19-08-93	AU-A- 3496693	03-09-93
		BG-A- 98956	28-07-95
		CA-A- 2130106	14-08-93
		CN-A- 1075969	08-09-93
		CZ-A- 9401945	15-12-94
		DE-T- 632813	15-02-96
		EP-A- 0632813	11-01-95
		ES-T- 2072244	16-07-95
		FI-A- 943733	12-08-94
		HU-A- 70434	30-10-95
		JP-T- 7506344	13-07-95
		NO-A- 942930	08-08-94
		SK-A- 86994	08-02-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2635777	02-03-90	JP-A- 2062885	02-03-90
		CA-A- 1322761	05-10-93
		CH-A- 682917	15-12-93
		CH-A- 679860	30-04-92
		DE-A- 3928032	01-03-90
		GB-A, B 2222404	07-03-90
		KR-B- 9506544	16-06-95
		US-A- 4977287	11-12-90

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 96/00811

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K7/48		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR,A,2 666 226 (THOREL JEAN NOEL) 6 Mars 1992 voir page 4, ligne 35-39 voir page 5, ligne 1-20 voir exemples 1,3,4 ---	1,2,5,6, 8-12,14, 15,20,21
X	EP,A,0 661 037 (OREAL) 5 Juillet 1995 voir revendications 1,16; exemple 1 ---	1,2,5,6, 10,12, 20,21
X	FR,A,2 710 839 (ROCHER LABO BIOLOG VEGETALE YV) 14 Avril 1995 voir page 1-3, ligne 1-18 voir revendications 1-7; exemples 1-3 --- -/--	1,2,5-7, 10-13, 20,21
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">20 Janvier 1997</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">0 6.02.97</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Sierra Gonzalez, M</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No
PCT/FR 96/00811

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 511 118 (OREAL) 28 Octobre 1992 voir le document en entier ---	1-21
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 22, 31 Mai 1982 Columbus, Ohio, US; abstract no. 187088, "SHAMPOOS CONTAINING AMINO ACID SALTS" XP002023152 voir abrégé & JP,A,56 155 298 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1 Décembre 1981 ---	1-21
A	WO,A,93 16087 (TORF ESTABLISHMENT) 19 Août 1993 voir le document en entier ---	1-21
A	FR,A,2 635 777 (ASAI GERMANIUM RES INST) 2 Mars 1990 voir le document en entier -----	1-21

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. de internationale n°

PCT/FR 96/00811

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 1-21
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
L'inhibition de la formation de produits d'Anadori et de l'activité des élastases de la peau sont des propriétés de nombreux composés.
La revendication 1 étant très large. La recherche a été effectuée en se basant sur les exemples.
3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De la Internationale No

PCT/FR 96/00811

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2666226	06-03-92	AUCUN	
EP-A-0661037	05-07-95	FR-A- 2714599	07-07-95
		AT-T- 140611	15-08-96
		BR-A- 9405486	19-09-95
		CA-A- 2138876	01-07-95
		DE-D- 69400337	29-08-96
		DE-T- 69400337	12-12-96
		ES-T- 2092386	16-11-96
		HU-A- 71727	29-01-96
		JP-A- 7309740	28-11-95
		PL-A- 306584	10-07-95
FR-A-2710839	14-04-95	ES-A- 2072230	01-07-95
		GB-A- 2284154	31-05-95
EP-A-0511118	28-10-92	FR-A- 2675692	30-10-92
		AT-T- 119028	15-03-95
		AU-A- 1507692	29-10-92
		CA-A- 2066924	25-10-92
		DE-D- 69201510	06-04-95
		DE-T- 69201510	13-07-95
		ES-T- 2069970	16-05-95
		JP-A- 5271048	19-10-93
		US-A- 5352695	04-10-94
WO-A-9316087	19-08-93	AU-A- 3496693	03-09-93
		BG-A- 98956	28-07-95
		CA-A- 2130106	14-08-93
		CN-A- 1075969	08-09-93
		CZ-A- 9401945	15-12-94
		DE-T- 632813	15-02-96
		EP-A- 0632813	11-01-95
		ES-T- 2072244	16-07-95
		FI-A- 943733	12-08-94
		HU-A- 70434	30-10-95
		JP-T- 7506344	13-07-95
		NO-A- 942930	08-08-94
		SK-A- 86994	08-02-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs : membres de familles de brevets

Recherche Internationale No
PCT/FR 96/00811

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2635777	02-03-90	JP-A- 2062885	02-03-90
		CA-A- 1322761	05-10-93
		CH-A- 682917	15-12-93
		CH-A- 679860	30-04-92
		DE-A- 3928032	01-03-90
		GB-A, B 2222404	07-03-90
		KR-B- 9506544	16-06-95
		US-A- 4977287	11-12-90

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.